



# Probucol and the cholesterol synthesis inhibitors simvastatin and triparanol regulate I<sub>ks</sub> channel function differently

著者	日原 太郎
内容記述	Thesis (Ph. D. in Medical Sciences)--University of Tsukuba, (A), no. 6622, 2013.3.25 Includes bibliographical references (leaves 23-26)
発行年	2013
その他のタイトル	プロブコールとコレステロール生合成阻害薬であるシンバスタチン、トリパラノールはI <sub>ks</sub> チャネルの機能を異なる機序で制御する
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2241/120472">http://hdl.handle.net/2241/120472</a>

氏 名 (本籍)	日 原 太 郎 (埼 玉 県)			
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)			
学 位 記 番 号	博 甲 第 6622 号			
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科			
学 位 論 文 題 目	<b>Probucol and the cholesterol synthesis inhibitors simvastatin and triparanol regulate <math>I_{ks}</math> channel function differently</b> (プロブコールとコレステロール生合成阻害薬であるシンバスタチン、トリパラノールは $I_{ks}$ チャンネルの機能を異なる機序で制御する)			
主 査	筑波大学教授	博士 (医学)	大 鹿 哲 郎	
副 査	筑波大学准教授	獣医学博士	宮 田 桂 司	
副 査	筑波大学准教授	博士 (薬学)	本 間 真 人	
副 査	筑波大学講師	博士 (理学)	三 輪 佳 宏	

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### (目的)

緩徐活性化遅延整流 K<sup>+</sup> 電流 ( $I_{ks}$ ) は 4 つの  $\alpha$  サブユニット (KCNQ1) と 2 つの  $\beta$  サブユニット (KCNE1) で構成される K チャンネルにおいて発生し、ヒト心室筋細胞における活動電位の再分極に重要な役割を果たしている。脂質低下薬プロブコールは、ヒトにおいて QT 延長を引き起こし、突然死を引き起こす心室性不整脈 Torsades de Pointes を誘発することが知られている。K チャンネルを発現した細胞を 24 時間プロブコール処理すると  $I_{ks}$  阻害が見られることから、この作用が QT 延長の原因であることが示唆されている。本研究では、コレステロール低下作用の  $I_{ks}$  阻害に対する作用を検討することを目的とし、プロブコールならびにコレステロール生合成阻害薬であるシンバスタチンとトリパラノールを用いて実験を実施した。

### (対象と方法)

K チャンネルを発現した CHO 細胞を、プロブコール、シンバスタチン、トリパラノールで 24 時間処理したときの、コレステロール生合成阻害活性、細胞内のコレステロール含量、KCNQ1 電流 ( $I_{KCNQ1}$ ) ならびに  $I_{ks}$  を測定した。

### (結果)

- 1)  $I_{KCNQ1}$  に対してプロブコールならびにトリパラノールは阻害作用を示さなかったが、シンバスタチンは 40% の活性阻害を示した。小胞体からゴルジへの蛋白質の輸送を阻害するブレフェルدين A は、活性を完全に阻害した。
- 2) コレステロール生合成活性ならびに細胞中のコレステロール含量に対してプロブコールは影響を与えなかった。シンバスタチンならびにトリパラノールはコレステロール生合成阻害を示し、コレステロール含量を低下させた。
- 3)  $I_{ks}$  に対して、プロブコールは活性を完全に阻害し、シンバスタチンは 20% 活性を阻害したが、トリパラノールは阻害しなかった。ブレフェルدين A は、活性を完全に阻害した。

- 4) Iks の活性化キネティクスに対して、プロブコールは電流の減少ならびにキネティクスを速くした。シンバスタチンは電流を少し減少させ、キネティクスを速くし、トリパラノールは電流には影響を与えず、キネティクスを速くした。

#### (考察)

脂質低下薬であるプロブコールはコレステロール生合成阻害作用ならびにコレステロール含量の低下を示さなかったことから、プロブコールによる Iks 阻害にコレステロールは関与していないことが示唆された。また、プロブコールは Iks は阻害するが、IKCNQ1 は阻害しないことから、小胞体からゴルジへのタンパク輸送を阻害したり、KCNE1 と KCNQ1 の複合体形成を阻害して、Iks 阻害をしている可能性が低いことが示された。コレステロール生合成阻害薬であるシンバスタチンは IKCNQ1 ならびに Iks を 20-40% 抑制するが、トリパラノールは抑制を示さなかった。コレステロール低下により lipid rafts が破壊され機能低下することが知られており、KCNQ1 ならびに KCNE1 は lipid rafts に局在することから、シンバスタチンによるコレステロール低下が IKCNQ1、Iks の阻害活性に関与している可能性が示唆された。KCNE1 は KCNQ1 と複合体を形成することにより Iks の活性化キネティクスを遅くすることから、コレステロール低下により KCNE1 と KCNQ1 の複合体形成が弱まり、チャネルの活性化キネティクスが速くなることが考えられた。コレステロール生合成阻害薬シンバスタチンとトリパラノールによる活性化キネティクスへの作用にコレステロール低下作用が関与している可能性が示唆された。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

異なった作用機序で脂質低下作用を示す薬物、プロブコールとコレステロール生合成阻害薬（シンバスタチン、トリパラノール）が、異なるメカニズムで Iks チャネル機能を制御していることを示した研究である。興味深い知見を得ており、充分評価できる研究である。

平成 25 年 1 月 7 日、学位論文審査専門委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。